

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/82858 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K** (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/05043**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
4. Mai 2001 (04.05.2001)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
100 21 615.3 4. Mai 2000 (04.05.2000) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **IPF PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE]; Feodor-Lynen-Str. 31, 30625 Hannover (DE).**
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstr. 5, 30175 Hannover (DE). DREXLER, Helmut [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover (DE). WALDEN, Michael [DE/DE]; Constantinstr. 23, 30177 Hannover (DE). SCHIEFFER, Bernhard [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover (DE). SCHMIDT, Boris [DE/DE]; Rebgasche 3b, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).**
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER UND KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

WO 01/82858 A2

(57) Abstract: The invention concerns a compound having structural formula (I), wherein R¹ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. Butyl; X = halogen or OH; R² represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R³ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R⁴ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or is a metal radical, especially an alkali cation.

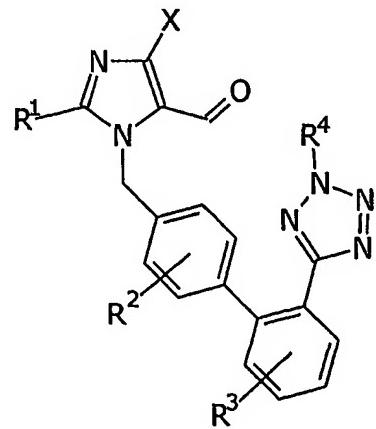
(57) Zusammenfassung: Verbindung mit der Strukturformel (I) wobei R¹ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, X = Halogen oder -OH ist, R² = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R³ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R⁴ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist.

Neue Verbindungen zur Behandlung inflammatorischer und kardiovaskulärer Erkrankungen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung mit der in Anspruch 1 angegebenen Strukturformel, ein Arzneimittel enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder einen analogen Metaboliten von ACE-Hemmern, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Therapeutika, die insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden, weisen oft Nebenwirkungen auf, da sie unspezifisch die Synthese der Prostaglandine durch die unspezifische Blockierung der Cyclooxygenase (COX-1, COX-2) hemmen. Es ist mithin wünschenswert, Therapeutika bereitzustellen, die spezifischer antirheumatische und/oder entzündungshemmende Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Ein der Erfindung zugrunde liegendes technisches Problem besteht in der Bereitstellung von chemischen Verbindungen, die spezifischer auf antirheumatische und/oder entzündungshemmende Stoffwechselvorgänge einwirken können.

Überraschenderweise wird dieses Problem gelöst durch eine Verbindung mit der Strukturformel



- 2 -

wobei

$R^1 = H$, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt,

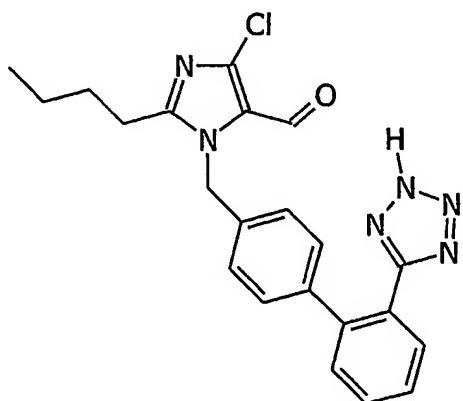
$X = \text{Halogen oder } -OH \text{ ist,}$

$R^2 = H$, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder $-OH$ ist,

$R^3 = H$, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder $-OH$ ist,

$R^4 = H$, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist und wobei die Aldehydgruppe vorzugsweise als geschützte Aldehydgruppe, insbesondere als Acetal oder Halbacetal, insbesondere cyclisches Acetal, das unter physiologischen Bedingungen die Aldehydgruppe freisetzt, vorliegt.

Vorzugsweise wird erfindungsgemäß eine Verbindung mit der Bezeichnung 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im) und der folgenden Strukturformel



- 3 -

eingesetzt.

Diese Verbindung ist zum Beispiel durch katalytische Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid erhältlich. Losartan ist Gegenstand der US-A-5 138 069 auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird. Losartan ist ein AT II-Rezeptorantagonist von welchem festgestellt wurde, dass die eigentliche Wirkung ausgeht von dem Metaboliten EXP 3174, welcher bei der ersten Leberpassage entsteht. Klinische Untersuchungen von Losartan haben ergeben, dass Losartan zusätzlich auch entzündungshemmend wirkt und aggregationshemmend auf Thrombozyten.

Eingehende Untersuchungen der Anmelderin haben ergeben, dass die entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung von Losartan nicht auf den Metaboliten EXP 3174 beruhen, sondern auf dem Metaboliten EXP 3179, nämlich 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im).

Im Rahmen der Untersuchungen wurde weiterhin festgestellt, dass dieser Metabolit synthetisch hergestellt werden kann durch katalytische Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid und anschließende Abtrennung weiterer Reaktionsprodukte.

Applikationen dieses Metaboliten EXP 3179 haben gezeigt, dass dieser Metabolit starke entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung hat. Überraschenderweise wurde nur eine geringfügige Beeinflussung des Blutdruckes gefunden.

Weiterhin wurde festgestellt, dass dieser Metabolit sowohl die COX-2-Synthese wie auch die COX-2 abhängige Prostaglandinproduktionen inhibiert und dabei Wirkkonzentrationen zwischen 1 ng und 100 mg/kg Körpergewicht aufweist. Die Ergebnisse wurden bestätigt durch in vivo Studien nach oraler Gabe von Losartan, wobei im Serum ebenfalls dieser Metabolit nachgewiesen wurde. Die

- 4 -

pharmakokinetischen Messungen haben ergeben, dass der erfindungsgemäß verwendete Metabolit nach etwa zwei Stunden ansteigt und nach drei bis fünf Stunden seinen Höhepunkt erreicht mit starker Abnahme nach etwa sechs Stunden. Demgegenüber weist der als Angiotensin II-Antagonist wirksame Metabolit EXP 3174 ein Wirkungsmaximum bei fünf Stunden auf. Die maximalen Serumkonzentrationen des erfindungsgemäß eingesetzten Metaboliten liegen bei 2.8×10^{-7} mol und entsprechen somit den Konzentrationen von Losartan selbst, welches 2.6×10^{-7} mol aufweist. Der als AT II- Rezeptorantagonist wirksame Metabolit EXP 3174 weist hingegen ein Maximum von 3.7×10^{-6} mol auf.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass nicht nur Losartan, sondern auch die analogen Metaboliten von ACE-Hemmern wie Irbesartan und Valsartan entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung aufweisen und deshalb in ähnlicher Weise eingesetzt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Arzneimittel gemäß Anspruch 3.

Die Arzneimittel enthalten den Wirkstoff in galenischen Zubereitungsformen zur intravenösen intramuskulären, peroralen oder intraperitonealen Applikation in Dosierungen von 1 ng bis 100 mg/kg Körpergewicht.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel auch in galenischen Zubereitungsformen mit verzögerter Freisetzung hergestellt. Dem Fachmann sind solche Zubereitungsformen aus zahlreichen pharmazeutischen Standardwerken an sich bekannt. Typische Applikationsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen können analog der WO-A-97/49392, auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird, vom Fachmann leicht ermittelt werden.

Der erfindungsgemäß bevorzugte Wirkstoff selbst, nämlich der Metabolit EPX 3179, 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethy-

- 5 -

len)imidazol (BCT-Ox-Im), kann beispielsweise durch Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid hergestellt werden unter Zusatz von H₂O₂ und Rückfluss in Acetonitril. Aus diesem Reaktionsgemisch lässt sich der gewünschte Metabolit in einer Ausbeute von ca. 25 % gewinnen. Die Reinigung ist beispielsweise möglich mit Hilfe von topographischen Methoden, insbesondere HPLC. Als stationäre Phase kommt insbesondere eine C-18 Umkehrphase in Betracht. Eine Elution erfolgt z. B. mit Acetonitril. Alternativ zur katalytischen Oxidation kommen auch Oxidationen mit folgenden Oxidationsmitteln in Betracht:

Dess Martin, IBX und/oder Pfizer-Moffat. Dess Martin wird beschrieben in Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents. Ed. S.D. Burke, R.L. Danheiser, John Wiley & Sons 1999, S. 468 oder Organic Synteses 1999, Vol. 77, S. 141 - 152. Es wird zur Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden Metabolite eingesetzt in 1,2 molarem Überschuss, beispielsweise DMSO in einer Konzentration von 0,1 bis 1 Molar. Üblicherweise betragen die Reaktionszeiten der Umsetzung der Komponenten ungefähr 6 Stunden.

Das Reagenz IBX ist 2-Jodoxybenzoësäure und ist beschrieben in Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 4537-4538. Es wird in 1,2 molarem Überschuss in DMSO eingesetzt, vorzugsweise in Konzentrationen zwischen 0,1 bis 1 Molar für eine Reaktionszeit von etwa 6 Stunden. Typische Reaktionsbedingungen betreffend das Pfizer-Moffat-Reagenzes können in Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents, Herausgeber S.D. Burke, R.L., Danheiser, John Wiley & Sons 1999, S. 154 entnommen werden.

Die Behandlung inflammatorischer und kardiovaskulärer Erkrankungen mit Hilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel eröffnet interessante Aspekte, da der Wirkstoff an anderer Stelle in den Entzündungsprozess und die Thrombozytenaggregation eingreift als die bisher hierfür angewendeten Mittel. Während Acetylsalicylsäure ein unspezifischer und irreversibler COX-Inhibitor

- 6 -

ist, klingt die Wirkung des erfindungsgemäß eingesetzten Metaboliten bereits nach sechs Stunden wieder ab. Dies kann in der Praxis von erheblicher Bedeutung sein. Es handelt sich somit um ein neues Arzneimittel mit einem anderen Wirkmechanismus, welches im Gegensatz zur Ausgangssubstanz Losartan nur einen geringfügigen Einfluss auf den Blutdruck nimmt.

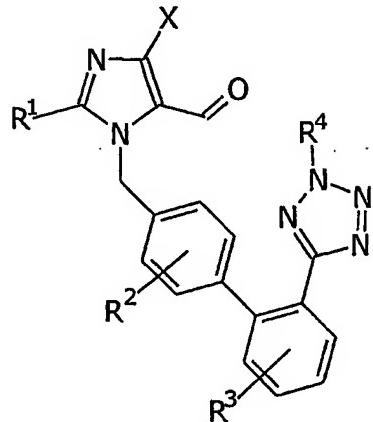
Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann bei folgenden Indikationen eingesetzt werden.

Wirkung	Indikation
Antiphlogistikum/Antirheumatikum	Osteoarthritis, Synovialitis, entzündliche rheumatische Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, einschließlich Gicht und Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, Weichteilrheumatismus, schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen
Antipyretikum	Fieber,
Antihypertensivum	Essentielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz
Analgetikum	Schmerzen, insbesondere bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises,
	Dysmenorrhö, Nekrose des Endometriums bei Menstruation
Antikoagulantikum	Thrombolytische Wirkung, wirksam bei verschiedenen Koagulopathien, Thromboseprophylaxe
	Alzheimer Krankheit
Antibakterielle Wirkung	<i>Helicobacter pylori</i> -Infektionen
Antinfektivum	chronisch-entzündliche Darmkrankheiten, Insbesondere Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Zöliakie

- 7 -

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Strukturformel



wobei

R^1 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt,

X = Halogen oder -OH ist,

R^2 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

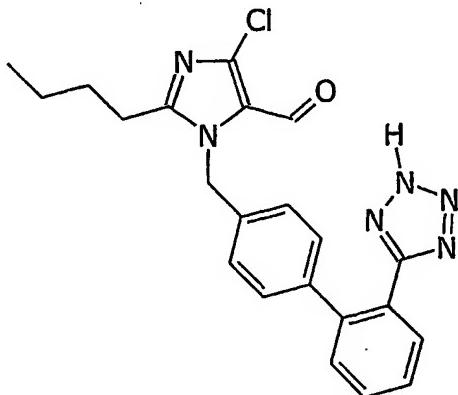
R^3 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

R^4 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist und

wobei die Aldehydgruppe vorzugsweise als geschützte Aldehydgruppe, insbesondere als Acetal oder Halbacetal, insbesondere cyclisches Acetal, das unter physiologischen Bedingungen die Aldehydgruppe freisetzt, vorliegt.

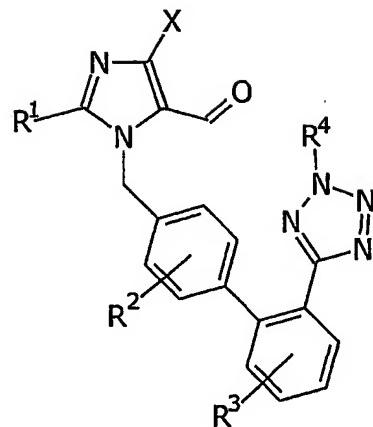
- 8 -

2. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Bezeichnung 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im) und der folgenden Strukturformel



3. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder analoge Metaboliten von ACE-Hemmern, insbesondere Irbesartan und Valsartan.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 enthaltend den Wirkstoff in galenischen Zubereitungsformen zur intravenösen, intramuskulären, peroralen oder intraperitonealen Applikation in Dosierungen von 1 ng bis 100 mg/kg Körbergewicht.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 oder 2 in galenischen Zubereitungsformen mit verzögerter Freisetzung.
6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 durch katalytische Oxidation der Verbindung mit der Strukturformel

- 9 -



mit Ruthenium(III)chlorid und anschließender Abtrennung weiterer Reaktionsprodukte, worin die Substituenten die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben.

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder analoge Metaboliten von ACE-Hemmern, insbesondere Irbesartan und Valsartan zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen und kardiovaskulären Erkrankungen.
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Osteoarthritis, Synovialitis, entzündliche-rheumatische Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, einschließlich Gicht und Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, Weichteilrheumatismus, schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen.
9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Fieber und Schmerzen.
10. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von essentieller Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz.
11. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Schmerzen, insbesondere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

- 10 -

12. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von thrombolytischer Wirkung, wirksam bei verschiedenen Koagulopathien, Thromboseprophylaxe.
13. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Dysmenorrhö und Nekrose des Endometriums bei Menstruation.
14. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
15. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Helicobacter pylori-Infektionen.
16. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa sowie Zöliakie.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/82858 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 403/10,
A61K 31/4174, A61P 43/00

Bernhard [DE/DE]: Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover (DE). SCHMIDT, Boris [DE/DE]: Rebgasse 3b, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05043

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).

(22) Internationales Anmelde datum:

4. Mai 2001 (04.05.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

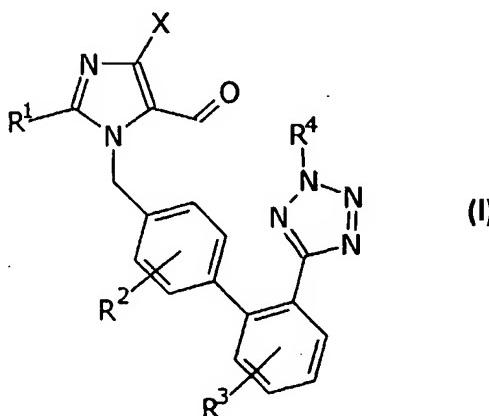
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER UND KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN



WO 01/82858 A3

Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt. Halogen oder -OH ist, R³ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R⁴ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist.

(57) Abstract: The invention concerns a compound having structural formula (I), wherein R¹ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. Butyl; X = halogen or OH; R² represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R³ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R⁴ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl or is a metal radical, especially an alkali cation.

(57) Zusammenfassung: Verbindung mit der Strukturformel (I) wobei R¹ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, X = Halogen oder -OH ist, R² = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder



(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:

27. Juni 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("*Guidance Notes on
Codes and Abbreviations*") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In' ational Application No

PCT/EP 01/05043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/10 A61K31/4174 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 138 069 A (DAVID J. CARINI ET AL.) 11 August 1992 (1992-08-11) cited in the application column 139-140, example 114 ; column 155-156, example 140 E ; column 157-158, example 140K ----	1,7
X	WO 92 20342 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 26 November 1992 (1992-11-26) the whole document ----	1,10
A	EP 0 581 003 A (BAYER AG) 2 February 1994 (1994-02-02) page 10, line 50 - line 58; claims; examples 16,17 ----	1,10 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2002

Date of mailing of the international search report

11/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational Application No
PCT/EP 01/05043**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 00977 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 23 January 1992 (1992-01-23) claims -----	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/05043

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date	
US 5138069	A	11-08-1992	AT 113276 T AU 599396 B2 AU 7559687 A CA 1334092 A1 CY 1855 A DE 3750687 D1 DE 3750687 T2 DK 359687 A EP 0253310 A2 ES 2063734 T3 FI 873071 A ,B, HK 55495 A HU 45976 A2 HU 218461 B IE 69984 B1 IL 83153 A KR 9005020 B1 KR 9005045 B1 LU 88662 A9 LV 5486 A3 NO 176049 B PT 85312 A ,B SU 1694062 A3 US 5128355 A US 5153197 A US 5155118 A AT 151755 T AT 164520 T AU 2777189 A CA 1338238 A1 DE 68927965 D1 DE 68927965 T2 DE 68928631 D1 DE 68928631 T2 DK 5189 A EP 0324377 A2 EP 0733366 A2 ES 2100150 T3 ES 2117463 T3 FI 890070 A ,B, GR 3024053 T3 HU 9500636 A3 IE 960772 L JP 2795746 B2 JP 3501020 T JP 7025738 B KR 9107213 B1 LU 90266 A9 MD 28 B1 NO 177265 B	15-11-1994 19-07-1990 21-01-1988 24-01-1995 05-04-1996 01-12-1994 23-02-1995 12-01-1988 20-01-1988 16-01-1995 12-01-1988 21-04-1995 28-09-1988 28-08-2000 16-10-1996 15-12-1991 18-07-1990 18-07-1990 01-12-1995 10-03-1994 17-10-1994 01-08-1987 23-11-1991 07-07-1992 06-10-1992 13-10-1992 15-05-1997 15-04-1998 13-07-1989 09-04-1996 22-05-1997 24-07-1997 07-05-1998 22-10-1998 08-07-1989 19-07-1989 25-09-1996 16-06-1997 01-08-1998 08-07-1989 31-10-1997 28-11-1995 07-07-1989 10-09-1998 07-03-1991 22-03-1995 20-09-1991 01-10-1998 30-06-1994 08-05-1995	16-11-1995 30-12-1992 16-11-1992 16-03-1994 02-03-1994 18-11-1992 04-08-1996
WO 9220342	A	26-11-1992	AU 664375 B2 AU 2026992 A CA 2103276 A1 CZ 9302351 A3 EP 0584250 A1 IE 921534 A1 IL 101858 A	16-11-1995 30-12-1992 16-11-1992 16-03-1994 02-03-1994 18-11-1992 04-08-1996	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/05043

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9220342	A	JP JP KR MX NZ WO US ZA	2930252 B2 6508128 T 222627 B1 9202243 A1 242724 A 9220342 A1 5492904 A 9203557 A	03-08-1999 14-09-1994 01-10-1999 01-11-1992 27-09-1994 26-11-1992 20-02-1996 15-11-1993
EP 581003	A 02-02-1994	DE AT AU CA CN CN CZ DE EP ES FI HU IL JP MX NO NZ NZ RU SK US ZA	4221009 A1 196136 T 4146393 A 2099078 A1 1082538 A , B 1182734 A 9301173 A3 59310098 D1 0581003 A1 2151891 T3 932952 A 64753 A2 106107 A 6073016 A 9303599 A1 932133 A 247974 A 272784 A 2110514 C1 66893 A3 5508299 A 9304583 A	05-01-1994 15-09-2000 06-01-1994 27-12-1993 23-02-1994 27-05-1998 19-01-1994 12-10-2000 02-02-1994 16-01-2001 27-12-1993 28-02-1994 30-09-1997 15-03-1994 31-01-1994 27-12-1993 26-07-1996 26-07-1996 10-05-1998 02-02-1994 16-04-1996 02-02-1994
WO 9200977	A 23-01-1992	US AT AU AU BG BG CZ CZ DE DE DK EP ES FI HU IE IL JP JP KR NO NZ PL RO SK WO	5137902 A 121087 T 639400 B2 8311691 A 61341 B1 97438 A 9203912 A3 280018 B6 69108913 D1 69108913 T2 539509 T3 0539509 A1 2071325 T3 930109 A 63411 A2 912438 A1 98794 A 2550455 B2 5508415 T 162669 B1 303015 B1 238920 A 168311 B1 111270 B1 391292 A3 9200977 A2	11-08-1992 15-04-1995 22-07-1993 04-02-1992 30-06-1997 24-03-1994 15-12-1993 13-09-1995 18-05-1995 24-08-1995 03-07-1995 05-05-1993 16-06-1995 12-01-1993 30-08-1993 15-01-1992 27-11-1995 06-11-1996 25-11-1993 01-12-1998 18-05-1998 27-07-1993 29-02-1996 30-08-1996 07-07-1993 23-01-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/05043

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9200977	A	ZA 9105457 A	31-03-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/05043

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D403/10 A61K31/4174 A61P43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 138 069 A (DAVID J. CARINI ET AL.) 11. August 1992 (1992-08-11) in der Anmeldung erwähnt * Spalte 139-140, Beispiel 114; Spalte 155-156, Beispiel 140E; Spalte 157-158, Beispiel 140K *	1,7
X	WO 92 20342 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 26. November 1992 (1992-11-26) * das ganze Dokument *	1,10
A	EP 0 581 003 A (BAYER AG) 2. Februar 1994 (1994-02-02) Seite 10, Zeile 50 – Zeile 58; Ansprüche; Beispiele 16,17	1,10
	----	-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

2. April 2002

11/04/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05043

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A	WO 92 00977 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 23. Januar 1992 (1992-01-23) Ansprüche -----	1,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05043

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
US 5138069	A	11-08-1992	AT 113276 T AU 599396 B2 AU 7559687 A CA 1334092 A1 CY 1855 A DE 3750687 D1 DE 3750687 T2 DK 359687 A EP 0253310 A2 ES 2063734 T3 FI 873071 A ,B, HK 55495 A HU 45976 A2 HU 218461 B IE 69984 B1 IL 83153 A KR 9005020 B1 KR 9005045 B1 LU 88662 A9 LV 5486 A3 NO 176049 B PT 85312 A ,B SU 1694062 A3 US 5128355 A US 5153197 A US 5155118 A AT 151755 T AT 164520 T AU 2777189 A CA 1338238 A1 DE 68927965 D1 DE 68927965 T2 DE 68928631 D1 DE 68928631 T2 DK 5189 A EP 0324377 A2 EP 0733366 A2 ES 2100150 T3 ES 2117463 T3 FI 890070 A ,B, GR 3024053 T3 HU 9500636 A3 IE 960772 L JP 2795746 B2 JP 3501020 T JP 7025738 B KR 9107213 B1 LU 90266 A9 MD 28 B1 NO 177265 B	15-11-1994 19-07-1990 21-01-1988 24-01-1995 05-04-1996 01-12-1994 23-02-1995 12-01-1988 20-01-1988 16-01-1995 12-01-1988 21-04-1995 28-09-1988 28-08-2000 16-10-1996 15-12-1991 18-07-1990 18-07-1990 01-12-1995 10-03-1994 17-10-1994 01-08-1987 23-11-1991 07-07-1992 06-10-1992 13-10-1992 15-05-1997 15-04-1998 13-07-1989 09-04-1996 22-05-1997 24-07-1997 07-05-1998 22-10-1998 08-07-1989 19-07-1989 25-09-1996 16-06-1997 01-08-1998 08-07-1989 31-10-1997 28-11-1995 07-07-1989 10-09-1998 07-03-1991 22-03-1995 20-09-1991 01-10-1998 30-06-1994 08-05-1995	
WO 9220342	A	26-11-1992	AU 664375 B2 AU 2026992 A CA 2103276 A1 CZ 9302351 A3 EP 0584250 A1 IE 921534 A1 IL 101858 A	16-11-1995 30-12-1992 16-11-1992 16-03-1994 02-03-1994 18-11-1992 04-08-1996	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05043

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9220342	A	JP 2930252 B2 JP 6508128 T KR 222627 B1 MX 9202243 A1 NZ 242724 A WO 9220342 A1 US 5492904 A ZA 9203557 A	03-08-1999 14-09-1994 01-10-1999 01-11-1992 27-09-1994 26-11-1992 20-02-1996 15-11-1993
EP 581003	A 02-02-1994	DE 4221009 A1 AT 196136 T AU 4146393 A CA 2099078 A1 CN 1082538 A , B CN 1182734 A CZ 9301173 A3 DE 59310098 D1 EP 0581003 A1 ES 2151891 T3 FI 932952 A HU 64753 A2 IL 106107 A JP 6073016 A MX 9303599 A1 NO 932133 A NZ 247974 A NZ 272784 A RU 2110514 C1 SK 66893 A3 US 5508299 A ZA 9304583 A	05-01-1994 15-09-2000 06-01-1994 27-12-1993 23-02-1994 27-05-1998 19-01-1994 12-10-2000 02-02-1994 16-01-2001 27-12-1993 28-02-1994 30-09-1997 15-03-1994 31-01-1994 27-12-1993 26-07-1996 26-07-1996 10-05-1998 02-02-1994 16-04-1996 02-02-1994
WO 9200977	A 23-01-1992	US 5137902 A AT 121087 T AU 639400 B2 AU 8311691 A BG 61341 B1 BG 97438 A CZ 9203912 A3 CZ 280018 B6 DE 69108913 D1 DE 69108913 T2 DK 539509 T3 EP 0539509 A1 ES 2071325 T3 FI 930109 A HU 63411 A2 IE 912438 A1 IL 98794 A JP 2550455 B2 JP 5508415 T KR 162669 B1 NO 303015 B1 NZ 238920 A PL 168311 B1 RO 111270 B1 SK 391292 A3 WO 9200977 A2	11-08-1992 15-04-1995 22-07-1993 04-02-1992 30-06-1997 24-03-1994 15-12-1993 13-09-1995 18-05-1995 24-08-1995 03-07-1995 05-05-1993 16-06-1995 12-01-1993 30-08-1993 15-01-1992 27-11-1995 06-11-1996 25-11-1993 01-12-1998 18-05-1998 27-07-1993 29-02-1996 30-08-1996 07-07-1993 23-01-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05043

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9200977	A	ZA 9105457 A	31-03-1993